

# Påvirker protonpumpehemmere serumkonsentrasjonen til de tre selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin, citalopram og escitalopram?

*En farmakokinetisk studie  
basert på retrospektive data*

Caroline Gjestad



Masteroppgave i farmakologi  
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap  
Farmasøytisk institutt  
Det Matematisk-naturvitenskaplige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2013



# Påvirker protonpumpehemmere serumkonsentrasjonen til de tre selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin, citalopram og escitalopram?

*En farmakokinetisk studie  
basert på retrospektive data*

Oppgaven er utført ved Avdeling for klinisk farmakologi,  
St. Olavs Hospital, Trondheim



## Veiledere

### Professor Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital  
Institutt for laboratoriemedisin  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

### Professor Espen Molden

Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus  
Avdeling for farmasøytisk biovitenskap,  
Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Caroline Gjestad

Mai 2013

© Caroline Gjestad

2013

Påvirker protonpumpehemmere serumkonsentrasjonen til de tre  
selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin, citalopram og escitalopram?  
En farmakokinetisk studie basert på retrospektive data.

Caroline Gjestad

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

IV

# Forord

Arbeidet med denne masteroppgaven er utført ved Avdeling for farmakologi, St. Olavs Hospital, Trondheim. Dette året har vært svært lærerikt og spennende for meg.

Først og fremst vil jeg takke min hovedveileder Olav Spigset, for en fantastisk oppfølging og veiledning. Dine faglige innspill og oppmuntringer har vært til stor hjelp og motivasjon. Jeg vil også takke Andreas Westin for hjelp og råd i det praktiske arbeidet og for gode faglige innspill. Takk også til Eirik Skogvoll for flott hjelp til utarbeidelse og utførelse av analysemetoder og statistiske analyser.

Jeg vil også takke familie, venner og min samboer Tor Martin, for oppmuntrende ord og støtte gjennom hele studietiden. Og en ekstra takk til Tor Martin for korrekturlesing av oppgaven.

Caroline Gjestad

12. mai 2013



# Sammendrag

**Bakgrunn:** Det er kjent at protonpumpehemmere i varierende grad virker som hemmere av CYP2C19. Samtidig er CYP2C19 viktig i metabolismen av de selektive serotoninreopptakshemmerne (SSRI-ene) sertralin, citalopram og escitalopram. Hensikten med denne studien var å undersøke i hvor stor grad de fire protonpumpehemmerne esomeprazol, lansoprazol, omeprazol og pantoprazol påvirker serumkonsentrasjonen av de tre SSRI-ene sertralin, citalopram og escitalopram.

**Metode:** Resultater fra serumkonsentrasjonsanalyser av sertralin, citalopram og escitalopram analysert ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital i perioden januar 2000 til desember 2011 ble hentet ut fra avdelingens database. Dosetilpassede serumkonsentrasjoner (C/D-ratio) for sertralin, citalopram og escitalopram, standardisert til 12 timer etter inntak av siste dose, med og uten hver av de fire protonpumpehemmerne, ble sammenliknet. For analysene ble det brukt multivariat regresjonsanalyse og "mixed models". Variablene alder, kjønn, SSRI-dose og bruk eller ikke bruk, av hver av de fire protonpumpehemmerne, ble inkludert i analysene.

**Resultater:** For sertralin ble det observert en økning i C/D-ratio på 38,5% ( $p=0,0014$ ) i kombinasjon med esomeprazol. De øvrige protonpumpehemmerne ga ingen signifikant økning. For citalopram ble det observert signifikant høyere C/D-ratio i kombinasjon med esomeprazol (32,8% ( $p<0,001$ )), lansoprazol (14,7% ( $p=0,043$ )) og omeprazol (35,5% ( $p<0,001$ )). Ingen økning ble sett i kombinasjon med pantoprazol. For escitalopram ble det observert økt C/D-ratio i kombinasjon med esomeprazol (81,1% ( $p<0,001$ )), lansoprazol (20,1% ( $p=0,008$ )), omeprazol (93,9% ( $p<0,001$ )) og pantoprazol (21,6% ( $p=0,002$ )). Det ble funnet en reduksjon i C/D-ratio hos menn sammenliknet med kvinner både for sertralin (18,9% ( $p<0,001$ )), citalopram (14,1% ( $p<0,001$ )) og escitalopram (5,7% ( $p=0,032$ )). Alder ble også sett å påvirke C/D-ratio for alle de tre selektive serotoninreopptakshemmerne.

**Konklusjon:** Studien bekrefter at protonpumpehemmerne i varierende grad hemmer metabolismen av sertralin, citalopram og escitalopram. Størst hemming ble observert fra esomeprazol og omeprazol, og de største økningene i C/D-ratio ble sett for escitalopram. Likevel er det mindre sannsynlig at interaksjonene med sertralin og citalopram vil ha noen klinisk betydning, da økningene i C/D-ratio ikke var store, samtidig som de generelt tolereres godt og er lite toksiske. For escitalopram kan interaksjonen derimot være av klinisk betydning med økt fare for uønskede effekter, da det ble observert nærmest en fordobling i C/D-ratio.

# Forkortelser

AUC – arealet under tids-plasmakonsentrasjonskurven

C/D-ratio – konsentrasjons/dose-ratio

CI – confidence interval (konfidensintervall)

C<sub>max</sub> – maksimumskonsentrasjon

CYP – cytokrom P-450

DCT – demetylcitalopram

DDCT - didemetylcitalopram

ESI+ – positiv elektropray ionisering

LC-MS – væskechromatografi med massespektrometri

m/z – masse/ladnings-ratio

NS – no significance

PPI – protonpumpehemmer

REK – Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

SSRI – selektiv serotoninreopptakshemmer

TCA – trisyklisk antidepressiv

TDM – therapeutic drug monitoring (legemiddelmonitorering)



# Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon .....	1
1.1 Metabolisme generelt .....	1
1.2 Sertralin, citalopram og escitalopram .....	3
1.2.1 Farmakokinetikk/metabolisme .....	3
1.3 Protonpumpehemmere .....	5
1.3.1 Farmakokinetikk/metabolisme .....	6
1.4 Legemiddelinteraksjoner .....	7
1.5 Protonpumpehemmerens potensiale til å hemme metabolisme via CYP2C19 .....	7
1.6 Hva er gjort på området tidligere? .....	9
1.7 Hensikt .....	10
2 Materiale og metode .....	11
2.1 Datamateriale .....	11
2.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	11
2.1.2 Kontrollgrupper .....	12
2.2 Analysemetoder .....	12
2.2.1 Analyse av citalopram og escitalopram .....	12
2.2.2 Analyse av sertralin .....	13
2.3 Statistiske analyser og endepunkt .....	13
2.3.1 Endepunkt .....	13
2.3.2 Analysemodell .....	14
3 Resultater .....	17
3.1 Datamateriale .....	17
3.2 Analyseresultater .....	19
4 Diskusjon .....	24
4.1 Citalopram og escitalopram .....	24
4.2 Sertralin .....	26
4.3 Alder .....	27
4.4 Kjønn .....	27
4.5 Styrker og svakheter .....	28
5 Konklusjon .....	30
Litteraturliste .....	31



# 1. Introduksjon

## 1.1 Metabolisme generelt

Mange legemidler er lipofile, noe som bidrar til at de lett kan krysse cellemembraner for å komme til virkestedet. Den lipofile egenskapen fører imidlertid til at molekylene i stor grad reabsorberes passivt i nyretubuli, og hindrer legemiddelet fra å skilles ut renalt [1, 2]. De lipofile legemidlene må derfor omdannes til mer hydrofile metabolitter for å kunne skilles ut i urin [1]. Metabolismen av legemidler foregår hovedsakelig i leveren, men noe kan også bli metabolisert andre steder som i tarmveggen, plasma og andre vev [1].

Legemiddelmetabolisme kan generelt deles inn i to faser. Fase I-metabolisme, som typisk innebærer demetylering eller hydroksylering, og fase II-metabolisme som innebærer konjugeringsreaksjoner med større molekyler som for eksempel glukuronsyre [1].

Cytokrom P-450-enzymen (CYP-enzym), er en fellesbetegnelse på en gruppe enzymer som er de viktigste i fase I-metabolisme [1]. Totalt er 57 isoenzymer kjent, og det er hovedsakelig tre hovedfamilier, CYP1, -2 og -3 som bidrar i metabolismen av legemidler [3].

Hovedfamiliene deles videre inn i underfamilier fra A til E [2]. Navnet "cytokrom" kommer av enzymenes fargepigment som gir leveren den brune fargen, og P-450 kommer av enzymenes evne til å absorbere lys med en absorpsjonstopp ("peak") ved bølgelengden 450 nm [4].

Aktiviteten til enzymene varierer mye fra person til person, og både genetiske faktorer og omgivelsesfaktorer spiller inn [1]. Genetisk polymorfisme ses for flere av isoenzymene, deriblant CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 [2, 5]. Enzymene kan også påvirkes av andre legemidler ved at de hemmer eller induserer enzymenes kapasitet [1, 4]. Dette forklarer noe av den store interindividuelle variasjonen i legemiddelrespons og bivirkningsforekomst som kan ses etter administrering av samme dose av et legemiddel til forskjellige individer [1].

Den metabolske kapasiteten til CYP2C19 bestemmes i stor grad av genetiske faktorer [4], og mer enn 27 polymorfe varianter av genet som koder for CYP2C19 er i dag kjent [6, 7].

Pasienter kan omtales som ultrasnask, raske, intermediære eller langsomme omsettere, avhengig av deres allelkombinasjon [6, 8]. Langsomme omsettere har to inaktive allelvarianter, der CYP2C19\*2 og \*3 er allelvariantene oftest assosiert med tap av

enzymaktivitet [6, 8]. Intermediære omsettere har en normal allelvariant, betegnet CYP2C19\*1, og en inaktiv allelvariant, og har derfor en noe redusert enzymaktivitet sammenliknet med raske omsettere, som har to normale allelvarianter (gir normal enzymaktivitet) [6]. Allelvarianten CYP2C19\*17 er forbundet med en økt enzymaktivitet [6]. Det kan i dag gjøres genotyping for å identifisere slike mutasjoner hos pasienter [5].

Det ses også store interindividuelle variasjoner i enzymaktiviteten til et annet cytokrom P-450-enzym, CYP3A4. Det er mer enn 10 ganger forskjell mellom de med lavest aktivitet og de med høyest aktivitet. Likevel er det ikke funnet genetiske varianter som endrer enzymaktiviteten tilstrekkelig til at genotyping er interessant for dette enzymet [9].

#### Alder og kjønn:

Alder er også en kilde til variasjon i legemiddelrespons. Medikamentell behandling av eldre pasienter kompliseres ved at farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold ofte påvirkes av aldring, annen sykdom og komedikasjon [10]. Eksempelvis reduseres kroppsmassen hos de fleste fra 70-75 årsalderen, serumkonsentrasjonen av albumin reduseres, og en ser en aldersbetinget reduksjon i nyrefunksjon [10]. Det er også vist at aktiviteten til blant annet CYP2C19 avtar med økende alder [11-13]. Dette gjør at det for en del legemidler er anbefalt å starte med en lavere dose hos eldre sammenliknet med unge voksne og middelaldrende, og deretter trappe forsiktig opp [14].

Mindre forskjeller i nyrefunksjon mellom kjønn er et faktum, der kreatinin-clearance er ca. 15% lavere hos kvinner enn hos menn med samme kroppsvekt og alder [2]. Denne forskjellen har dog liten klinisk relevans ved legemiddelbruk [2]. Når metabolismekapasitet hos kvinner og menn sammenliknes kan studier noen ganger vise en lavere metabolismekapasitet hos kvinner [2, 15, 16]. Hvis det tas høyde for ulikheter i vekt mellom kvinner og menn, vil imidlertid denne forskjellen ofte forsvinne [2, 16]. I forbindelse med legemidler som metaboliseres av CYP2C19 er det også foreslått at en høyere serumkonsentrasjon hos kvinner kan skyldes samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmiddel, da disse er kjent å hemme CYP2C19 [17].

## 1.2 Sertralin, citalopram og escitalopram

Sertralin, citalopram og escitalopram tilhører legemiddelgruppen selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), og er i dag blant førstevalgene ved medikamentell behandling av depresjoner [18]. De utøver sin effekt ved selektivt å hemme reopptak av serotonin i presynaptiske nerveterminaler, og på denne måten øke mengden serotonin i synapsespalten [19, 20].

De selektive serotoninreopptakshemmerne tolereres generelt godt, og har en bred terapeutisk indeks [21]. De har en mer fordelaktig bivirkningsprofil og er mindre toksiske ved overdosering enn blant annet trisykliske antidepressiver (TCA) [22]. Oftest assosiert med overdosering av selektive serotoninreopptakshemmere er serotonergt syndrom, men kardiotoxiske effekter, som QT-forlengelse og arytmier, og krampeanfall observeres også [23]. Doseringsanbefalinger for de tre selektive serotoninreopptakshemmerne er 100 mg/døgn for sertralin (maks 200 mg/døgn), 20 mg/døgn for citalopram (maks 40 mg/døgn) og 10 mg/døgn for escitalopram (maks 20 mg/døgn) [24-26].

### 1.2.1 Farmakokinetikk/metabolisme

#### Sertralin:

Sertralin har en relativt langsom absorpsjon, der maksimal plasmakonsentrasjon nås først 4-8 timer etter peroralt inntak [19]. Plasmaproteinbindingen er høy, 98%, og biotilgjengeligheten er estimert til å være over 44% [19]. Gjennomsnittlig halveringstid er 26 timer [19, 27]. Elimineringen skjer nesten utelukkende ved metabolisme i lever, og mindre enn 0,2% skilles ut uendret i urinen [28, 29].

Sertralin metaboliseres hovedsakelig til N-demetylertralin og i mindre grad til sertralin N-karbamoyl-glukuronid og sertralin-keton [19, 30]. Hovedmetabolitten N-demetylertralin er både in vivo og in vitro vist å ha en moderat farmakologisk aktivitet [19]. N-demetyleringen involverer flere CYP-enzym, og det foreligger delvis motstridende data på hvilke isoenzymer som er viktigst [19, 30]. Obach et al. og Kobayashi et al. har rapportert at CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A er ansvarlig for å katalysere N-demetyleringen [28, 30]. Greenblatt et al. har på lik linje identifisert involvering av CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 i metabolismen av sertralin til N-demetylertralin, men de

så bare et lite bidrag fra CYP2B6 [31]. I følge rapporten til Xu et al. er det CYP2C19 og CYP2C9 som hovedsakelig er involvert i N-demetyleringen, men de undersøkte ikke den eventuelle effekten av CYP2B6 i sin studie [32].

For å bestemme involvering av ulike CYP-enzymmer i metabolismen av sertralin er det også utført studier på hvordan genetisk polymorfisme i CYP-enzymmer påvirker metabolismen av sertralin [29, 33, 34]. For sertralin er det ikke vist noen forskjell i metabolismekapasitet hos langsomme omsettere versus raske omsettere for CYP2D6 [33]. Derimot er det vist lavere metabolismekapasitet for sertralin hos langsomme omsettere via CYP2C19 sammenliknet med raske omsettere [29, 34]. Rudberg et al. observerte en 3,2 ganger høyere likevektsskonsentrasjon hos langsomme omsettere via CYP2C19 sammenliknet med raske omsettere [34].

Sertralin-clearance er rapportert å være lavere hos eldre enn hos unge voksne. Tilsvarende forskjeller er ikke observert mellom kjønnene [19].

#### Citalopram og escitalopram:

Citalopram består av en racemisk blanding av de to enantiomerene S-citalopram og R-citalopram. S-citalopram er også markedsført som ren enantiomer (escitalopram) [35, 36]. S-enantiomerer er både in vitro og in vivo vist å være den farmakologisk aktive enantiomerer. R-enantiomerer har ingen farmakologisk effekt, men er vist å dempe effekten av S-enantiomerer [35]. Det er i in vitro-studier antydning at escitalopram er en tilnærmet dobbelt så kraftig hemmer av serotoninreopptaket sammenliknet med den racemiske blandingen [35, 37]. Maksimal plasmakonsentrasjon for både citalopram og S-enantiomerer alene nås ca. 2-4 timer etter peroralt inntak [20, 38, 39] og biotilgjengeligheten er estimert til rundt 80% [16, 20, 38, 39]. Proteinbindingen er ca. 56% [20, 38], og halveringstiden er gjennomsnittlig 33 og 30 timer for henholdsvis den racemiske blandingen og S-enantiomerer [27]. Elimineringen skjer hovedsakelig via metabolisme i lever, men noe elimineres også renalt [38]. For escitalopram er det 8-10% av administrert dose som skilles ut uendret i urinen [38] og for citalopram er det opp mot 23% av administrert dose som skilles ut uendret i urinen [39].

Citalopram metaboliseres til demetylcitalopram (DCT) via CYP2C19 og CYP3A4, og i mindre grad via CYP2D6 [36, 37]. DCT transformeres videre, hovedsakelig av CYP2D6, men også av enzymer som ikke tilhører CYP-gruppen, til didemetylcitalopram (DDCT) [37]. Olesen et al. publiserte i 1999 en studie der de estimerte at CYP3A4 er ansvarlig for ca. 40-

50% av demetyleringen av citalopram og at CYP2C19 er ansvarlig for ca. 30% [36]. De observerte også en raskere demetylering av S-citalopram sammenliknet med R-citalopram via både CYP2C19 og CYP3A4 [36]. Studier tyder også på at CYP2C19 er viktigere i metabolismen av S-citalopram enn i metabolismen av R-citalopram [40, 41]. Citalopram metaboliseres også til citalopram-N-oksidi via CYP2D6 [36] og citalopram propionsyre-derivater [20, 38]. Rudberg et al. har in vitro funnet at dannelsen av propionsyre-derivater fra S-citalopram (de så ikke på R-citalopram) også medieres via CYP2C19 [42].

Det er også utført studier på hvordan genetisk polymorfisme i CYP2C19 påvirker metabolismen til citalopram [40, 43] og escitalopram [42]. Det ses en redusert clearance av citalopram [43] og escitalopram [40] hos CYP2C19 langsomme omsettere sammenliknet med raske omsettere [40, 43]. Rudberg et al. observerte en 5,7 ganger høyere likevektsskonsentrasjon hos CYP2C19 langsomme omsettere sammenliknet med CYP2C19 raske omsettere [15]. Rudberg et al. observerte også en redusert clearance hos CYP2D6 langsomme omsettere [15].

Siden metabolittene er tilstede i plasma i lave konsentrasjoner, samtidig som det in vitro er vist at metabolittene er langt svakere hemmere av serotoninreopptaket enn modersubstansen, er det usannsynlig at metabolittene bidrar til den kliniske effekten [38].

Kjønn er ikke kjent å påvirke farmakokinetiske egenskaper til citalopram [39] og escitalopram [20, 38]. Dog observerte Rudberg et al. en høyere serumkonsentrasjon hos kvinner sammenliknet med menn i en farmakogenetisk studie på escitalopram [15]. Det er både for citalopram [39] og escitalopram [11, 20] observert forlenget eliminasjonshastighet ved økende alder [11, 20, 39].

## 1.3 Protonpumpehemmere

Protonpumpehemmere (PPI) brukes i behandlingen av magesår og reflukssykdom. I dag er protonpumpehemmerne esomeprazol, lansoprazol, omeprazol og pantoprazol markedsført i Norge [18]. Preparatene reduserer sekresjon av saltsyre fra parietalcellene i ventrikkelen ved at de hemmer pumpen  $H^+/K^+$ -adenosin trifosfatase (ATPase). Protonpumpehemmerne binder seg irreversibelt til denne pumpen og hindrer den dermed i å skille saltsyre ut i

ventrikkellumen [44-46]. Protonpumpehemmerne er prodrugs som aktiveres via syre-katalyse etter de har diffundert inn i parietalcellene [45, 46].

### **1.3.1 Farmakokinetikk/metabolisme**

Protonpumpehemmerne har en relativt høy biotilgjengelighet, og en halveringstid på 2 timer eller kortere [46, 47]. Proteinbindingen er for alle de fire protonpumpehemmerne over 95% [46, 47]. Protonpumpehemmerne metaboliseres i leveren via CYP-systemet, hovedsakelig via CYP2C19 og CYP3A4 [46-48].

Omeprazol består av en racemisk blanding av R-omeprazol og S-omeprazol (esomeprazol) [45, 49]. Omeprazol metaboliseres i størst grad av CYP2C19 til 5-hydroksyomeprazol, men også til omeprazol-sulfon via CYP3A4 og i mindre grad til 5-O-demetyl-omeprazol via CYP2C19 [45]. 5-hydroksyomeprazol omdannes videre til 5-hydroksyomeprazol-sulfon av CYP3A4, og omeprazol-sulfon omdannes videre til 5-hydroksyomeprazol-sulfon av CYP2C19 [47].

Äbelö et al. publiserte i 2000 en in vitro-studie der de hadde sett på metabolismen av de to enantiomerene S-omeprazol og R-omeprazol hver for seg. De observerte at S-omeprazol elimineres i lavere hastighet enn R-omeprazol [50]. De fant også at CYP2C19 yter et større bidrag i metabolismen av R-omeprazol (tilnærmet 90%) enn i metabolismen av S-omeprazol (tilnærmet 70%), og at dette da indikerer at CYP2C19 har høyere kapasitet og affinitet for R-omeprazol sammenliknet med S-omeprazol [50].

Lansoprazol metaboliseres til 5-hydroksylansoprazol av CYP2C19 og til lansoprazol-sulfon, av CYP3A4 [45, 47].

Pantoprazol metaboliseres initialt til hydroksypantoprazol eller til pantoprazol-sulfon via CYP2C19 og CYP3A4, før det i et nytt trinn blir dannet pantoprazol sulfat via en sulfotransferase [44, 47].



## 1.4 Legemiddelinteraksjoner

Når farmakokinetikken (absorpsjon, distribusjon eller eliminasjon) eller farmakodynamikken til et legemiddel påvirkes av et annet oppstår en legemiddelinteraksjon [2]. Hvorvidt en legemiddelinteraksjon har klinisk betydning, avhenger både av legemiddelrelaterte faktorer som dosering og den terapeutiske bredden til legemiddelet som påvirkes, og av pasient relaterte faktorer som alder, farmakogenetiske forhold og annen sykdom hos pasienten [51]. Når det gjelder CYP-enzymene kan en legemiddelinteraksjon oppstå når et legemiddel som metaboliseres av et av enzymene kombineres med et legemiddel som påvirker aktiviteten til det aktuelle CYP-enzymet, ved at enzymet enten hemmes eller induseres [4].

## 1.5 Protonpumpehemmerens potensiale til å hemme metabolisme via CYP2C19

I en rekke studier gjort in vitro er det demonstrert at protonpumpehemmerne i større eller mindre grad hemmer CYP2C19 [52-54]. Eksempelvis publiserte Ko et al. i 1997 en in vitro-studie der de hadde sett på lansoprazol og omeprazol som potensielle hemmere av ulike CYP-enzymene. Studien demonstrerte at både lansoprazol og omeprazol er kompetitive hemmere av CYP2C19 [53]. I 2004 publiserte Li et al. en in vitro-studie der de hadde sett på enkelte protonpumpehemmerens potensiale til å hemme CYP2C19. Blant disse var omeprazol, esomeprazol, lansoprazol og pantoprazol, samt R-omeprazol. Den mest potente hemmeren viste seg å være lansoprazol, etterfulgt av R-omeprazol, omeprazol og esomeprazol. Pantoprazol ble observert som den minst potente hemmeren av CYP2C19 [54]. De så også et noe høyere hemmende potensiale på CYP2C19 fra omeprazol sammenliknet med esomeprazol [54]. De konkluderte likevel med at interaksjonspotensialet i klinisk sammenheng vil være tilsvarende for de to [54].

Protonpumpehemmere brukes ofte i kombinasjon med klopidoqrel i behandling av koronarsykdom. Klopidoqrel er et prodrug og må omdannes av CYP-enzymene, blant disse CYP2C19, til aktiv metabolitt [55, 56]. Det er gjort in vivo-studier der det er observert en reduksjon i den hemmende effekten klopidoqrel har på blodplateaggregering ved samtidig behandling med omeprazol [56-58]. Imidlertid er det i flere studier ikke observert tilsvarende effekt i kombinasjon med pantoprazol [57-59] eller esomeprazol [58, 59]. Frelinger et al.

derimot observerte en redusert effekt fra klopido­grel på blodplateaggregeringen i kombinasjon med både omeprazol og esomeprazol [60]. En redusert effekt så de også når klopido­grel ble administ­rert med lansoprazol, men i en betraktelig mindre grad enn omeprazol og esomeprazol [60]. Small et al. observerte også en redusert effekt fra klopido­grel på blodplateaggregeringen i kombinasjon med lansoprazol [61].

Ogilvie et al. publiserte i 2012 en studie der de in vitro hadde sett på det hemmende potensialet fra lansoprazol, pantoprazol og omeprazol, samt de to omeprazolenantiomerene. De hadde et spesielt fokus på protonpumpehemmerne som mulige mekanisme­baserte hemmere. De mente en direkte kompetitiv hemming av CYP2C19 fra omeprazol ikke er sannsynlig, da lansoprazol i så tilfellet burde vist et sterkere hemmende potensiale i in vivo-studier enn omeprazol. Deres resultater støtter opp under denne mistanken [62]. Deres resultater indikerer også at S-omeprazol utgjør en større mekanisme basert hemming på CYP2C19 sammenliknet med R-omeprazol [62]. I 2012 publiserte også Zvyaga et al. en studie der de hadde sett på om ulike protonpumpehemmere hemmet blant annet CYP2C19, samt om noen av dem var mekanisme­baserte hemmere. De observerte lansoprazol som den sterkeste reversible hemmeren, og pantoprazol som den svakeste [52]. Omeprazol og esomeprazol ble også her funnet å være mekanisme­baserte hemmere av CYP2C19. Også i denne studien konkluderer de med at en kan forvente et større hemmende potensiale fra esomeprazol på CYP2C19 sammenliknet med omeprazol [52].

Som nevnt metaboliseres pantoprazol i første trinn av CYP2C19 eller CYP3A4, før en sulfotransferase er ansvarlig for videre metabolisme [44, 47]. Pantoprazol har en lavere affinitet for CYP2C19 og CYP3A4 sammenliknet med de andre protonpumpehemmerne, samtidig er ikke sulfotransferasene en del av CYP-systemet [44, 46].

Disse funnene indikerer et potensiale for legemiddelinteraksjoner for protonpumpehemmerne via hemming av CYP2C19 og en forskjell i grad av hemming mellom de ulike protonpumpehemmerne. På bakgrunn av dette kan det forventes at protonpumpehemmerne i større eller mindre grad også vil hemme metabolismen av CYP2C19-substratene citalopram, escitalopram og sertraline.

## 1.6 Hva er gjort på området tidligere?

Det er tidligere gjort noen få studier på omeprazol og påvirkning av metabolismen av sertralin [32], citalopram og escitalopram [37, 63, 64]. Det er ikke funnet studier som har sett på om andre protonpumpehemmere (lansoprazol, pantoprazol eller esomeprazol) påvirker metabolismen av sertralin, citalopram eller escitalopram.

En studie som så på biotransformasjon av R- og S-citalopram i humane levermikrosomer demonstrerte etter administrering av omeprazol en redusert mengde demetylcitalopram, ned til 80-85%, når 25  $\mu$ M omeprazol ble tilsatt. Siden R- og S-citalopram metaboliseres av flere CYP-enzymmer parallelt og ikke bare av CYP2C19, konkluderte forfatterne med at det er lite sannsynlig at en endret aktivitet i kun ett av disse enzymene, på grunn av en legemiddelinteraksjon, skal ha stor innvirkning på metabolismen [63].

Malling et al. publiserte i 2005 en studie der det ble sett på hvilken effekt omeprazol hadde på farmakokinetikken av escitalopram. Studien inkluderte 16 friske individer mellom 18 og 45 år. Det ble vist en 51% økning av arealet under tids-plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for escitalopram etter samtidig administrering av 30 mg omeprazol og 20 mg escitalopram [64]. Det ble også sett en forlenget halveringstid og en liten økning, 9%, i maksimumskonsentrasjonen ( $C_{max}$ ) [64]. Forfatterne konkluderer likevel med at siden escitalopram tolereres godt vil dette sannsynligvis ikke ha noen klinisk betydning [64].

En studie publisert i 2010, som ble utført på ni friske frivillige forsøkspersoner i alderen 23-36 år, tok for seg metabolismen av R-citalopram og S-citalopram i kombinasjon med omeprazol. Når omeprazol ble administrert sammen med citalopram økte plasmakonsentrasjon av S-citalopram med ca. 120%, mens det ikke var noen økning for R-citalopram [37]. Forfatterne foreslår at dette kan skyldes et større bidrag fra CYP2C19 i metabolismen av S-enantiomeren enn R-enantiomeren, slik at omeprazol vil hemme metabolismen av S-enantiomeren (escitalopram) i større grad enn R-enantiomeren [37].

I 1999 publiserte Xu et al. en studie der de så på involvering av CYP2C19 og CYP2C9 i N-demetyleringen av sertralin i humane lever mikrosomer. De studerte blant annet omeprazols hemmende potensiale på metabolismen av sertralin, og de så en gjennomsnittlig reduksjon i N-demetyleringen av sertralin på 30% ved en sertralin konsentrasjon på 50  $\mu$ M og omeprazol konsentrasjon på 100  $\mu$ M [32].

## 1.7 Hensikt

På bakgrunn av eksisterende litteratur mistenkte vi en farmakokinetisk interaksjon mellom protonpumpehemmere og de selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin, citalopram og escitalopram. Vi ønsket med denne studien å undersøke i hvor stor grad de fire protonpumpehemmerne øker konsentrasjonen av de selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin, citalopram og escitalopram. Vi hadde også en hypotese om at omeprazol i størst grad skulle øke nivåene av de tre selektive serotoninreopptakshemmerne, etterfulgt av esomeprazol, lansoprazol og pantoprazol.

## 2 Materiale og metode

### 2.1 Datamateriale

Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs Hospital, Trondheim, har en legemiddelmonitorerings-database (eng. therapeutic drug monitoring-database; TDM-database) med svar på rutineanalyser. Der er konsentrasjoner av sertralin, citalopram og escitalopram, målt i blodprøver fra pasienter, samlet fortløpende i perioden fra oktober 1999 og fram til dags dato. Det er i denne databasen også registrert hvilke andre legemidler pasientene brukte da prøvene ble tatt, samt dosering og tidspunkt for inntak av siste dose og prøvetaking.

Prøver tatt i tidsrommet 1.1.2000 – 31.12.2011, der en pasient hadde brukt sertralin, citalopram eller escitalopram ble hentet ut av databasen. For sertralin dreide det seg om 11068 prøver, for citalopram 17026 prøver og for escitalopram 21258 prøver. Pasientene ble tildelt et nytt pasientnummer for å kunne identifisere flere prøver fra samme pasient, og deretter ble alle pasientsensitive data fjernet. Kjønn, alder, prøvetakingstidspunkt og målt serumkonsentrasjon ble lagret i Microsoft Excel. Det ble også opprettet et kommentarfelt (rådata) inneholdende ytterligere informasjon om blant annet dosering og andre medikamenter. Prøver der det samtidig var brukt en protonpumpehemmer ble videre identifisert fra dette materialet ved hjelp av kommentarfeltet. Bearbeiding av datamaterialet ble utført i Microsoft Excel 2007.

#### 2.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I første runde måtte følgende kriterier oppfylles for at prøvene skulle inkluderes:

- Det måtte være tilstede opplysninger om døgndose, tidspunkt for inntak av siste dose og tidspunkt for prøvetaking.
- Tiden fra inntak av siste dose til prøvetaking måtte ligge innenfor 8-30 timer.
- Kjente hemmere eller induktorer av CYP2C19 eller CYP3A4 måtte ikke være brukt samtidig (med unntak av protonpumpehemmere).

Induktorer og hemmere av CYP2C19 og CYP3A4 ble identifisert ved hjelp av databasene cyp450.no og drug-interactions.com [65, 66].

Ved videre gjennomgang ble følgende prøver ekskludert i oppgitt rekkefølge:

- Prøver med resultat 0, samt prøver der analyse ikke var utført.
- Prøver med ulik dosering fra dag til dag.
- Prøver der det var oppgitt inntak i overdose.
- Prøver fra pasienter under 16 år.
- Prøver der den oppgitte doseringen virket urimelig ble avhengig av tilgjengelig informasjon, stående som den var, ekskludert eller rettet opp.

### **2.1.2 Kontrollgrupper**

Prøvene der protonpumpehemmer ikke var tilstede, utgjorde kontrollgruppen. Disse prøvene ble randomisert ved hjelp av Microsoft Excel og inkludert eller ekskludert i henhold til satte kriterier fortløpende fra toppen av filen til tilstrekkelig antall kontroller var opparbeidet. Det skulle være minst 5 kontroller per inkludert prøve med protonpumpehemmer, rundet opp eller ned til nærmeste 500, men med et minimum på 1000 kontroller.

Før studien ble startet, ble det sendt en søknad til Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK Nord), som godkjente studien.

## **2.2 Analysemetoder**

Sertralin, citalopram og escitalopram ble analysert ved væsekromatografi med massespektrometri (LC-MS) på instrumenter av typen Agilent MSD 1100. Væske/væske-ekstraksjon ble benyttet for prøveoppbehandling.

### **2.2.1 Analyse av citalopram og escitalopram**

Etter tilsetning av internstandard (50 µl av 10 µmol/L flurazepam i metanol) og alkalisering med 0,2 ml av 1 mol/L natriumkarbonat, ble citalopram og escitalopram ekstrahert fra 0,5 ml serum med 4 ml ekstraksjonsvæske, bestående av hexan/butanol/acetonitril (93/5/2). Etter blanding og sentrifugering ble det organiske ekstraktet dampet inn til tørrhet ved bruk av luft. Dette ble så løst i 50 µl metanol, overført til hetteglass og injisert. Separasjon ble gjort på en Zorbax SB-C18 (4,6 x 30 mm) 3,5 µm kolonne. En blanding av metanol og ammonium acetat

(60/40) ble brukt som mobilfase. Påvisning ble gjort etter ionisering ved positiv elektropray (ESI+). Den aktuelle masse/ladnings-ratioen ( $m/z$ ) var 325,1 for citalopram og escitalopram, og 388,1 for flurazepam. Kalibreringskurve for kvantifisering ble laget fra seks standarder med konsentrasjon fra 10 nmol/L til 1000 nmol/L. Nedre kvantifiseringsgrense for citalopram og escitalopram var 10 nmol/L. Variasjonskoeffisienten mellom serier, testet ved ulike konsentrasjoner, var mindre enn 8,7%.

### **2.2.2 Analyse av sertralin**

Etter tilsetning av internstandard (50  $\mu$ l av 25  $\mu$ mol/L CP-53, 631-1) og alkalinisering ved tilsetning av 1 ml av 0,75 mol/L natriumkarbonat, ble sertralin ekstrahert fra 1 ml serum med 6 ml butyl klorid som ekstraksjonsvæske. Etter blanding og sentrifugering ble det organiske ekstraktet dampet inn ved bruk av luft. Dette ble så løst i 50  $\mu$ l metanol, overført til hetteglass og injisert. Separasjon ble gjort på en Zorbax SB-C18 (150 x 4,6 mm) 15  $\mu$ m kolonne. En blanding av metanol, acetonitril og ammonium acetat (20/60/20) ble brukt som mobilfase. Påvisning ble gjort etter ionisering ved positiv elektropray (ESI+). Den aktuelle masse/ladnings-ratioen ( $m/z$ ) var 306,0 for sertralin, og 285,0 for internstandard CP-53, 631-1. Kalibreringskurve for kvantifisering ble laget fra 7 standarder med konsentrasjoner fra 5 nmol/L til 500 nmol/L. Nedre kvantifiseringsgrense for sertralin var 5 nmol/L. Variasjonskoeffisienten mellom serier, testet ved ulike konsentrasjoner, var mindre enn 10,8%.

## **2.3 Statistiske analyser og endepunkt**

### **2.3.1 Endepunkt**

For å få et mål på hvor kraftig den hemmende effekten av protonpumpehemmerne er på metabolismen av de tre aktuelle SSRI-preparatene, sammenliknet vi dosekorrigerte serumkonsentrasjoner (konsentrasjons/dose-ratio; C/D-ratio) hos pasienter med og uten samtidig bruk av hver av de fire protonpumpehemmerne.

Før C/D-ratio ble beregnet, standardiserte vi serumkonsentrasjonen til en estimert 12-timerskonsentrasjon. Det ble antatt at konsentrasjonen til de tre SSRI-preparatene synker med

et log-lineært forløp i eliminasjonsfasen (første ordens kinetikk). Den observerte konsentrasjonen (i nmol/L) av de ulike SSRI-preparatene ved tiden  $t$  ble derfor konvertert ut fra følgende formel:

$$C_{12} = C_t e^{-k(12-t)}$$

$k$  (eliminasjonshastighetskonstanten) ble beregnet med likningen  $k = \ln 2/t_{1/2}$ , med henholdsvis 26, 33 og 30 timer som halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for sertraline, citalopram og escitalopram [27].  $C_t$  er konsentrasjonen som er målt ved tiden  $t$ .

C/D-ratio ble så beregnet ved å dividere den standardiserte 12-timerskonsentrasjonen (i nmol/L) med administrert døgndose (i mg/dag). For å få mest mulig normalfordelte data, ble C/D-ratioene logaritmetransformert før de statistiske analysene ble utført. Etter analysene ble verdiene tilbaketransformert til opprinnelig (lineær) skala.

Verdiene fra den statistiske analysen ble så brukt til å estimere forventet gjennomsnittlig serumkonsentrasjon hos en pasientgruppe. I første omgang må forventet C/D-ratio (i [nmol/L]/[mg/døgn]) beregnes ved bruk av følgende formel,

$$\text{''SSRI'' C/D-ratio} = e^{b_0 + b_1 + \dots + b_i}$$

der  $b_0$  representerer referansegruppen og  $b_1$  til  $b_i$  representerer de ulike forklaringsvariablene. Deretter multipliseres forventet C/D-ratio med en standard døgndose av det aktuelle preparatet (mg/døgn).

### 2.3.2 Analysemodell

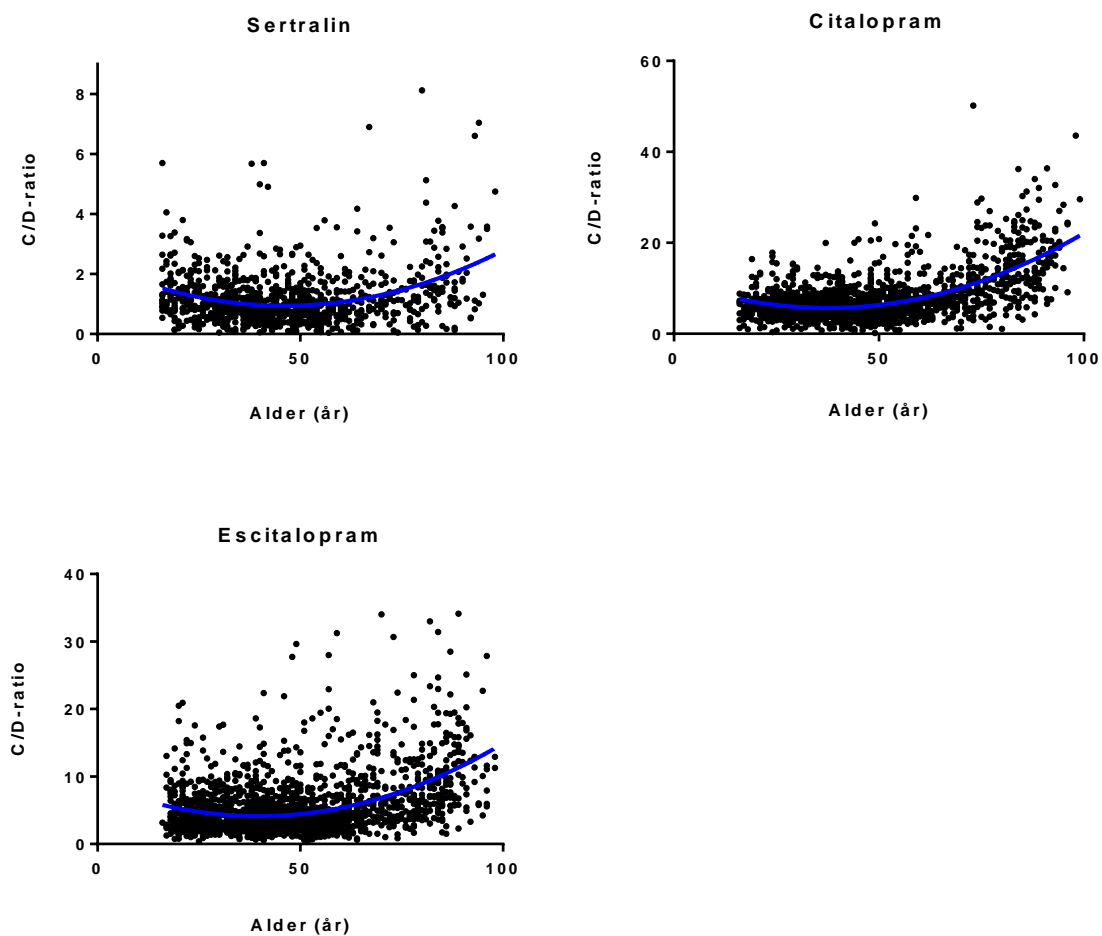
Det er brukt multivariat regresjonsanalyse, og følgende forklaringsvariabler ble til slutt inkludert i den statistiske modellen:

- Alder (både som lineært ledd og som eksponential-ledd)
- Kjønn
- SSRI-dose
- Bruk av hver av de fire protonpumpehemmerne eller ikke.



Bakgrunn for å inkludere alder som kombinert lineært og eksponentielt ledd:

Ved å plote dosekorrigerte serumkonsentrasjoner (standardisert til 12 timer) mot alder kommer det frem at forholdet mellom C/D-ratio og alder ikke er lineært (fig 2.1). Det viste seg at en kombinasjon av en kvadratisk og en lineær funksjon fremfor lineær tilnærming beskrev dataene best. På bakgrunn av dette ble det inkludert et eksponentielt ledd for alder i den endelige statistiske modellen, i tillegg til det lineære leddet.



**Figur 2.1** Dosekorrigerte serumkonsentrasjoner (standardisert til 12 timer) mot alder, for sertralin, citalopram og escitalopram.

### Bakgrunn for å inkludere dose som en variabel:

Det ble tatt utgangspunkt i en statistisk modell som inkluderte variablene kjønn, alder og de fire protonpumpehemmerne. Ut i fra residualplott fra den opprinnelige modellen kunne vi se at modellen ikke var optimal. Ofte vil forklaringen på slike plott være at det er utelatt en forklaringsvariabel [67]. En modell der dose ble inkludert som en variabel viste seg å være best egnet til analyse av våre data. Tanken bak å inkludere dosering som en variabel er blant annet basert på en artikkel publisert av Reis et al. i 2009. Det er der vist en signifikant reduksjon i C/D-ratio ved økende dosering for sertralin, citalopram og escitalopram [68]. Dette er logisk, siden aktuell dose et stykke ut i forløpet alltid vil være basert på klinisk effekt og eventuelle tidligere serumkonsentrasjonsmålinger. Dermed vil de som metaboliserer raskt bruke en høyere dose, mens de som metaboliserer langsomt vil bruke en lavere dose. Påliteligheten til den statistiske modellen økte ved å ta med dosering som en forklaringsvariabel, mens resultatene som sådan ble lite endret. For sertralin blir resultatene fra begge modellene presentert i tabell 3.4 for å demonstrere dette.

Det ble brukt en lineær mixed model-analyse for å ta høyde for flere enkeltmålinger fra samme pasient. Minitab versjon 16 (Minitab inc., Coventry, UK) ble brukt til å utføre enkel deskriptiv statistikk av datamaterialet. R versjon 2.15 (R Core Team (2012), Wien, Østerrike) ble brukt til å utføre de statistiske analysene, samt deskriptiv statistikk og grafiske fremstillinger. GraphPad PRISM versjon 6.0 (GraphPad Software, Inc, San Diego, CA, USA) ble brukt til grafiske fremstillinger. Resultatene presenteres som gjennomsnitt med 95% konfidensintervall (eng. confidence interval; CI) eller som median med tilhørende minimums- og maksimums-verdier. Det ble satt et signifikansnivå på  $p < 0,05$ .

## 3 Resultater

### 3.1 Datamateriale

Av de 11068 prøvene som ble hentet ut på sertralin var det 252 prøver der pasienten også hadde brukt en av de fire protonpumpehemmerne. Av disse 252 prøvene ble 121 prøver ekskludert på bakgrunn av de satte kriteriene (se tab 3.2 og 3.3). De resterende 131 prøvene fra 94 pasienter ble inkludert i studien. Kontrollgruppen bestod av 1000 tilfeldig utvalgte kontroller der alle nødvendige data var tilgjengelig.

Av de 17026 prøvene som ble hentet ut på citalopram var det 459 prøver der pasienten også hadde brukt en av de fire protonpumpehemmerne. Av disse 459 prøvene ble 184 prøver ekskludert på bakgrunn av de satte kriteriene (se tab 3.2 og 3.3). De resterende 275 prøvene fra 202 pasienter ble inkludert i studien. Kontrollgruppen bestod av 1500 tilfeldig utvalgte kontroller der alle nødvendige data var tilgjengelig.

Av de 21258 prøvene som ble hentet ut på escitalopram var det 660 prøver der pasienten også hadde brukt en av de fire protonpumpehemmerne. Av disse 660 prøvene ble 253 slettet etter de satte kriteriene (se tab 3.2 og 3.3). De resterende 407 prøvene fra 330 pasienter ble inkludert i studien. Kontrollgruppen bestod av 2000 tilfeldig utvalgte kontroller der alle nødvendige data var tilgjengelig.

Deskriptive data for de inkluderte prøvene er presentert i tabell 3.1. Ekskluderte prøver med protonpumpehemmere er presentert i tabell 3.2 og 3.3.

**Tabell 3.1** Deskriptive data for inkluderte prøver

SSRI	PPI	Antall prøver	Andel kvinner, (i %)	Median alder, (minimum, maksimum)	Median dose, (minimum, maksimum)
Sertralin	Esomeprazol	64	59	59,5 (25, 93)	100 (25, 350)
	Lansoprazol	25	64	58 (37, 95)	100 (25, 200)
	Omeprazol	18	61	78 (19, 97)	62,5 (50, 250)
	Pantoprazol	24	67	51 (17, 93)	100 (25, 250)
	Ingen (kontrollgruppe)	1000	67	44 (16, 98)	100 (12,5, 500)
Citalopram	Esomeprazol	103	68	63 (25, 98)	20 (10, 60)
	Lansoprazol	73	63	61 (23, 94)	20 (10, 60)
	Omeprazol	71	48	64 (21, 96)	20 (5, 80)
	Pantoprazol	28	57	69,5 (34, 87)	20 (10, 50)
	Ingen (kontrollgruppe)	1500	66	46 (16, 99)	30 (2,5, 600)
Escitalopram	Esomeprazol	178	67	61 (28, 94)	10 (5, 40)
	Lansoprazol	85	56	61 (23, 100)	10 (2,5, 60)
	Omeprazol	43	53	59 (28, 94)	10 (5, 25)
	Pantoprazol	101	58	61 (25, 89)	10 (5, 60)
	Ingen (kontrollgruppe)	2000	66	45 (16, 98)	15 (2,5, 100)

Etter de innledende rundene med inklusjon og eksklusjon av serumkonsentrasjonsmålingene ble de gjenværende målingene sortert for å identifisere urimelige høye eller lave C/D-ratioer og doseringer. I enkelte tilfeller ble det satt spørsmålsteget ved unormalt lave eller høye døgndoser SSRI. I og med at pasientopplysninger ble fjernet umiddelbart etter at målingene ble hentet ut av TDM-databasen, var det ikke aktuelt å gå inn i rekvisisjonen for å sjekke om våre opplysninger samstemte med det som sto i den opprinnelige rekvisisjonen fra legen. Hos pasienter med flere enkeltprøver var det mulig å identifisere og rette opp tastefeil i doseringer. Målinger der doseringen var unormalt lav eller høy, uten at vi med sikkerhet kunne si at den var feil, ble ikke ekskludert.

**Tabell 3.2** Ekskluderte prøver med protonpumpehemmer (PPI)

	Sertralin	Citalopram	Escitalopram
Opprinnelig antall	252	459	660
Manglet opplysninger om døgndose og/eller tid siden siste inntak	79	103	164
Ikke innenfor 8-30 timer	19	46	41
Samtidig bruk av induktor/hemmer*	8	21	37
Prøvesvar 0	6	1	5
Ikke analysert	6	1	2
Ulik dosering fra dag til dag/alternerende dosering	3	1	3
Inntak i overdose	-	-	1
Under 16 år	-	-	-
Annet	-	11**	-
<b>Inkludert</b>	<b>131</b>	<b>275</b>	<b>407</b>

\*For detaljer, se tabell 3.3

\*\*Feilrekvirert på citalopram, pasient brukte egentlig escitalopram

**Tabell 3.3** Ekskluderte prøver på grunn av bruk av induktorer/hemmere av CYP2C19 eller CYP3A4

Sertralin		Citalopram		Escitalopram	
Karbamazepin	6	Fenytoin	4	Pioglitazon	3
Erytromycin	1	Karbamazepin	13	Karbamazepin	22
Verapamil	1	Ciprofloksacin	1	Ciprofloksacin	2
		Flukonazol	1	Flukonazol	1
		Verapamil	2	Okskarbazepin	2
				Topiramat	1
				Erytromycin	1
				Verapamil	5
Sum	8		21		37

## 3.2 Analyseresultater

For sertralin ble det observert en økning i C/D-ratio i kombinasjon med esomeprazol på 38,5% sammenliknet med kontrollgruppen ( $p=0,0014$ ). Ingen signifikant økning ble funnet for lansoprazol, omeprazol eller pantoprazol. Det ble observert en reduksjon i C/D-ratio for menn sammenliknet med kvinner på 18,9% ( $p<0,001$ ).

For citalopram ble det observert en økning i C/D-ratio i kombinasjon med esomeprazol, lansoprazol og omeprazol, på henholdsvis 32,8% ( $p<0,001$ ), 14,7% ( $p=0,043$ ) og 35,3% ( $p<0,001$ ), sammenliknet med kontrollgruppen. Det ble ikke funnet noen signifikant påvirkning på C/D-ratio for pantoprazol. Det ble observert en reduksjon i C/D-ratio for menn sammenliknet med kvinner på 14,1% ( $p<0,001$ ).

For escitalopram ble det observert en økning i C/D-ratio for alle fire protonpumpehemmerne (81,8% ( $p<0,001$ ) for esomeprazol, 20,1% ( $p=0,008$ ) for lansoprazol, 93,9% ( $p<0,001$ ) for omeprazol og 21,6% ( $p=0,002$ ) for pantoprazol). Det ble også her observert en reduksjon i C/D-ratio for menn sammenliknet med kvinner på 5,7% ( $p=0,0315$ ).

Resultater med tilhørende p-verdier og 95% konfidensintervall (CI) fra de statistiske analysene, samt tilbaketransformerte verdier og prosentvise endringer, presenteres i tabell 3.4-3.6. For sertralin er det, som sagt tidligere, presentert resultater fra den statistiske modellen der dose er inkludert som variabel (fig 3.4. a) og modell der dose ikke er inkludert som variabel (fig 3.4. b).

**Tabell 3.4**

**a.** Sertralin: Dose inkludert som forklaringsvariabel (logaritmetransformerte verdier (t.v.), og tilbaketransformerte verdier (t.h.))

Sertralin C/D-ratio (Log <sub>e</sub> )					Forventet sertralin C/D-ratio	
Variabel	Estimat (gj.snitt)	P-verdi	95% CI nedre	95% CI øvre	Gj.snitt	% endring
Kontroll gr.	0,95791	<0,001	0,68777	1,22804	2,606	-
Esomeprazol	0,32590	0,0014	0,12930	0,52249	3,610	+38,5
Lansoprazol	-0,07824	NS	-0,38429	0,22782	2,410	-7,5
Omeprazol	0,04811	NS	-0,26399	0,36022	2,735	+4,9
Pantoprazol	0,00898	NS	-0,27852	0,29648	2,630	+0,9
Mann	-0,20984	<0,001	-0,30052	-0,11916	2,113	-18,9
Alder	-0,04115	<0,001	-0,05217	-0,03013	*	*
Alder^2	0,00043	<0,001	0,00032	0,00053	*	*
Dose (100 mg)	-0,00127	<0,001	-0,00197	-0,00058	2,295	-11,9

**b.** Sertralin: Samme datasett uten dose som forklaringsvariabel

Sertralin C/D-ratio (Log <sub>e</sub> )					Forventet sertralin C/D-ratio	
Variabel	Estimat (gj.snitt)	P-verdi	95% CI nedre	95% CI øvre	Gj.snitt	% endring
Kontroll gr.	0,86691	<0,001	0,59945	1,13438	2,380	-
Esomeprazol	0,32487	0,0015	0,12710	0,52264	3,294	+38,4
Lansoprazol	-0,07045	NS	-0,37866	0,23777	2,218	-6,8
Omeprazol	0,03435	NS	-0,27823	0,34693	2,463	+3,5
Pantoprazol	0,00489	NS	-0,28385	0,29364	2,391	+0,5
Mann	-0,21041	<0,001	-0,30170	-0,11912	1,928	-19,0
Alder	-0,04390	<0,001	-0,05488	-0,03291	*	*
Alder^2	0,00046	<0,001	0,00036	0,00056	*	*

\* Endringer illustrert i fig. 3.1.

NS, ingen signifikans funnet (eng. no significance)

CI, konfidensintervall (eng. confidence interval)

**Tabell 3.5.** Citalopram: Dose inkludert som forklaringsvariabel (logaritmetransformerte verdier (t.v.), og tilbaketransformerte verdier (t.h.))

Citalopram C/D-ratio (Log <sub>e</sub> )					Forventet citalopram C/D-ratio	
Variabel	Estimat (gj.snitt)	P-verdi	95% CI nedre	95% CI øvre	Gj.snitt	% endring
Kontroll gr.	2,31428	<0,001	2,14038	2,48818	10,118	-
Esomeprazol	0,28367	<0,001	0,17700	0,39036	13,436	+32,8
Lansoprazol	0,13743	0,0426	0,00463	0,27024	11,608	+14,7
Omeprazol	0,30224	<0,001	0,16922	0,43525	13,688	+35,3
Pantoprazol	0,06840	NS	-0,11673	0,25353	10,834	+7,1
Mann	-0,15140	<0,001	-0,20520	-0,09760	8,696	-14,1
Alder	-0,02484	<0,001	-0,03166	-0,01802	*	*
Alder^2	0,00035	<0,001	0,00029	0,00041	*	*
Dose (20 mg)	-0,00423	<0,001	-0,00518	-0,00328	9,297	-8,1

\* Endringer illustrert i fig. 3.1.

NS, ingen signifikans funnet (eng. no significance)

CI, konfidensintervall (eng. confidence interval)

**Tabell 3.6.** Escitalopram: Dose inkludert som forklaringsvariabel (logaritmetransformerte verdier (t.v.), og tilbaketransformerte verdier (t.h.))

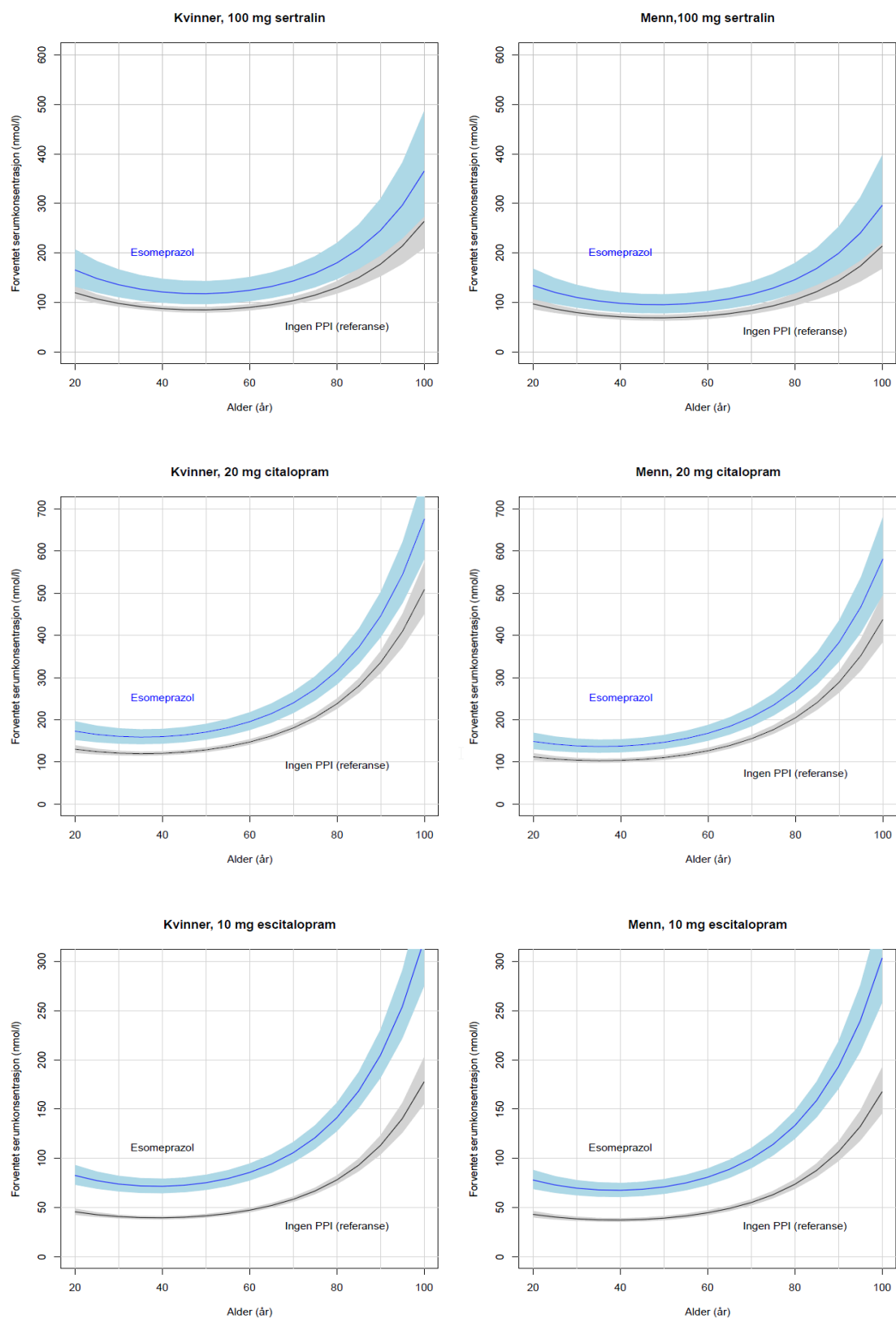
Escitalopram C/D-ratio (Log <sub>e</sub> )					Forventet escitalopram C/D-ratio	
Variabel	Estimat (gj.snitt)	P-verdi	95% CI nedre	95% CI øvre	Gj.snitt	% endring
Kontroll gr.	2,10997	<0,001	1,93428	2,28566	8,248	-
Esomeprazol	0,59367	<0,001	0,49380	0,69355	14,934	+81,1
Lansoprazol	0,18287	0,0078	0,04873	0,31700	9,903	+20,1
Omeprazol	0,66235	<0,001	0,46874	0,85595	15,996	+93,9
Pantoprazol	0,19520	0,0015	0,07586	0,31454	10,026	+21,6
Mann	-0,05823	0,0315	-0,11131	-0,00515	7,781	-5,7
Alder	-0,03128	<0,001	-0,03828	-0,02428	*	*
Alder^2	0,00040	<0,001	0,00034	0,00047	*	*
Dose (10 mg)	-0,01284	<0,001	-0,01596	-0,00972	7,254	-12,0

\* Endringer illustrert i fig. 3.1.

CI, konfidensintervall (eng. confidence interval)

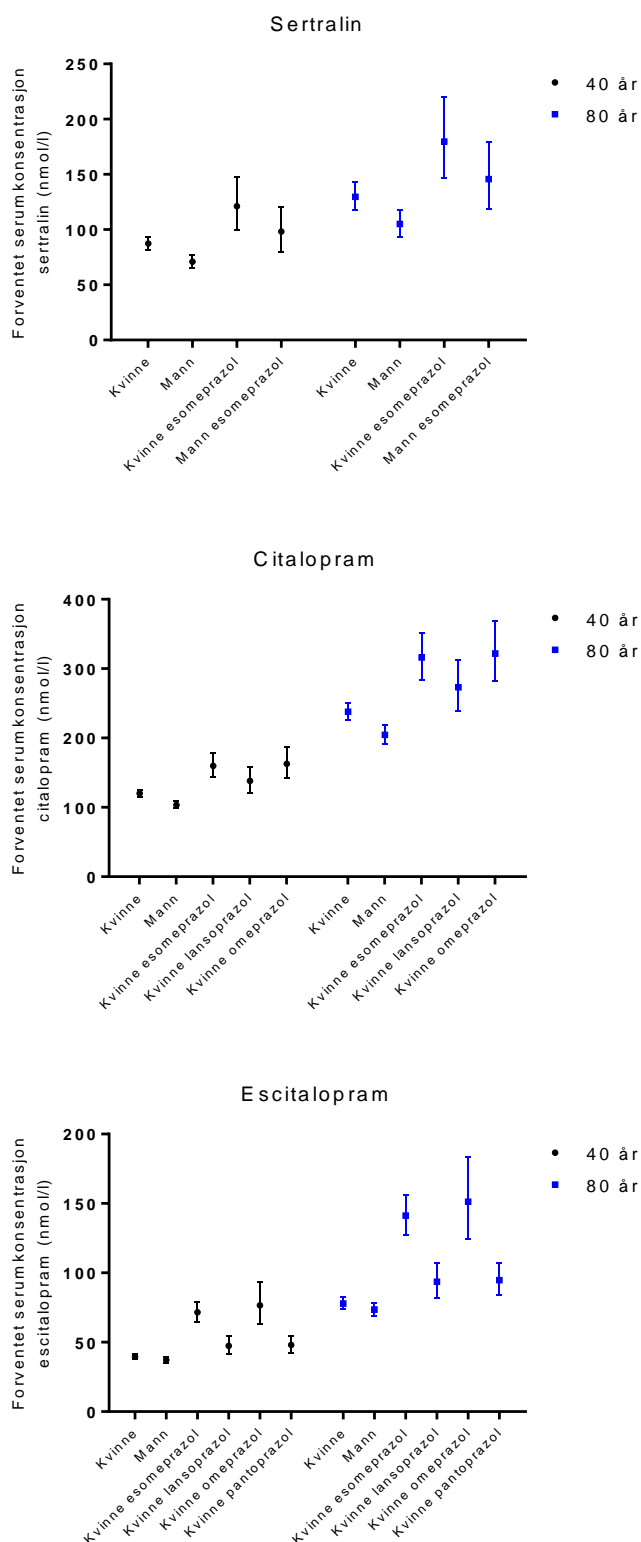
Alder påvirket C/D-ratio signifikant for alle de tre selektive serotoninreopptakshemmerne. Siden C/D-ratio (tilsvarer den konsentrasjonen man ville ha oppnådd ved inntak av 1 mg av det aktuelle SSRI-preparatet) er et begrep som for mange kan virke noe abstrakt og har liten klinisk relevans, er det i stedet som et eksempel beregnet forventet gjennomsnittlig serumkonsentrasjon ved vanlige døgndoser av de tre SSRI-preparatene (beregning er forklart i kap 2.3). For sertralin er døgndosen satt til 100 mg/døgn, for citalopram 20 mg/døgn og for escitalopram 10 mg/døgn. Hvordan forventet gjennomsnittlig serumkonsentrasjon varierte med alder er vist i figur 3.1. Figurene illustrerer konsentrasjonen både uten tilstedeværelse av protonpumpehemmer (grå) og ved tilstedeværelse av esomeprazol (blå).

En illustrasjon på hvordan de selektive serotoninreopptakshemmernes forventede gjennomsnittlige serumkonsentrasjon endres med variablene kjønn, alder (40 år versus 80 år) og protonpumpehemmere med signifikant endring er presentert i figur 3.2. Tilhørende 95% konfidensintervall er også illustrert i figuren. Doseringene er også her satt til 100 mg/døgn for sertralin, 20 mg/døgn for citalopram og 10 mg/døgn for escitalopram.



**Figur 3.1** Forhold mellom forventet gjennomsnittlig serumkonsentrasjon ved bruk av en standarddose SSRI (sertraline 100mg/d, citalopram 20 mg/d og escitalopram 10 mg/d) og alder hos pasienter med og uten esomeprazol. Data er vist både for kvinner (figurene til venstre) og for menn (figurene til høyre). Skyggelegging illustrerer tilhørende konfidensintervall. Anbefalt referanseområde ved depresjoner er for sertraline 20-250 nmol/L, citalopram 70-350 nmol/L og escitalopram 20-120 nmol/L [69].





**Figur 3.2** Forventet gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av sertralín (med dose 100 mg/d), citalopram (med dose 20 mg/d), escitalopram (med dose 10 mg/d) med tilhørende 95% konfidensintervall, ut fra faktorer som kjønn, alder og samtidig bruk av protonpumpehemmere eller ikke. Anbefalt referanseområde ved depresjoner er for sertralín 20-250 nmol/L, citalopram 70-350 nmol/L og escitalopram 20-120 nmol/L [69].

## 4 Diskusjon

I denne studien har vi sett på graden av interaksjon mellom protonpumpehemmerne esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, og pantoprazol og de tre selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin, citalopram og escitalopram.

### 4.1 Citalopram og escitalopram

#### Omeprazol og esomeprazol:

Det ble observert en signifikant økning i C/D-ratio for alle de tre SSRI-preparatene i kombinasjon med esomeprazol. Størst økning i C/D-ratio var det for escitalopram, etterfulgt av sertralin og citalopram. For citalopram og escitalopram ble det også observert en økt C/D-ratio i kombinasjon med omeprazol. Omeprazol er i tidligere studier vist å hemme metabolismen av citalopram og escitalopram [37, 63, 64], samtidig er esomeprazol og omeprazol begge kjente hemmere av CYP2C19 [52-54, 62]. Det var dermed forventet å se en økt C/D-ratio hos de tre selektive serotoninreopptakshemmerne.

Sammenliknes de prosentvise endringene i C/D-ratioer forårsaket av omeprazol og esomeprazol, får man inntrykk av at omeprazol har det største hemmende potensialet både i kombinasjon med citalopram og escitalopram. Denne forskjellen var dog ikke stor (fig. 3.2). Tidligere studieresultater har vært sprikende på dette området. Zvyaga et al. og Ogilvie et al. rapporterte et større hemmende potensiale på CYP2C19 fra esomeprazol enn fra R-omeprazol når de sammenliknet de to enantiomerene som mekanisme-baserte hemmere [52, 62]. I motsetning til dette har Äbelö et al. rapportert det største hemmende potensialet fra omeprazol [50], og Li et al. konkluderte med at det kliniske interaksjonspotensialet var tilsvarende for de to [54]. De motstridende funnene kan muligens forklares av metodeforskjeller i de ulike studiene, noe som gjør det vanskelig å sammenlikne resultatene. Samtidig er det snakk om relativt små forskjeller i det hemmende potensialet til omeprazol og esomeprazol, derfor kan det bli tilfeldig fra studie til studie om det er den ene eller den andre av disse som viser seg som den kraftigste hemmeren. Ofte er det også slik at in vitro resultater ikke nødvendigvis samstemmer med hva som observeres in vivo.

Noe variasjon mellom omeprazol og esomeprazol er også sett i interaksjonsstudier med klopido­grel [56-60]. Omeprazol er i flere studier vist å redusere den hemmende effekten klopido­grel har på blodplateaggregeringen [56-58]. For esomeprazol er resultatene mer motstridende, med enkelte studier der de ikke har observert noen redusert effekt av klopido­grel [58, 59] og andre studier som rapporterer en redusert effekt av klopido­grel i kombinasjon med esomeprazol [60]. Også her kan variasjonen som ses mellom studieresultatene skyldes metodologiske forskjeller. En av studiene så på det hemmende potensialet fra pantoprazol og esomeprazol, men inkluderte ikke omeprazol [59]. Det er derfor vanskelig å sammenlikne disse resultatene med resultatene fra studiene med omeprazol. Sibbing et al. sammenliknet det hemmende potensialet fra omeprazol og esomeprazol, men de konkluderte med at selv om det ikke ble observert en interaksjon med esomeprazol kan ikke en slik interaksjon utelukkes, da studiestyrken ("power") for å observere en eventuell hemmende effekt for esomeprazol bare var på 57% [58].

Det ble observert en større økning i C/D-ratioen til escitalopram sammenliknet med citalopram, både ved kombinasjon med omeprazol og esomeprazol. Dette samstemmer med observasjonene til Rudberg et al. og Herrlin et al. som på bakgrunn av farmakogenetiske studier har antyd­et at CYP2C19 utgjør et større bidrag i metabolismen av S-citalopram enn R-citalopram [40, 41]. Interaksjonsstudien til Rocha et al. viste også en økning i plasmakonsentrasjonen for S-enantiomeren av citalopram, men ingen endring for R-enantiomeren ved tilleggsbehandling med omeprazol [37].

Det er i dag satt en anbefalt maks-dose for escitalopram og citalopram på henholdsvis 20 mg/døgn og 40 mg/døgn, blant annet på bakgrunn av en risiko for økt QT-intervall og arytmier [24, 25]. Når escitalopram ble kombinert med omeprazol eller esomeprazol fant vi opp i mot en fordobling av C/D-ratioen. Dermed vil det ved å gi en dose av escitalopram på 10 mg/døgn i kombinasjon med esomeprazol eller omeprazol, nesten tilsvare en dosering på 20 mg/døgn. Og en dose på 20 mg/døgn ville i kombinasjon med esomeprazol eller omeprazol nesten tilsvare en dosering på 40 mg/døgn, noe som er langt over anbefalt døgndose for escitalopram [25].

#### Lansoprazol:

Lansoprazol ble observert å øke C/D-ratio for citalopram og escitalopram signifikant, men likevel i langt mindre grad enn omeprazol og esomeprazol. Selv om lansoprazol i in vitro-

studier gjentatte ganger er observert som den mest potente hemmeren av CYP2C19 [52, 54], hadde vi likevel forventet å se en større hemming fra omeprazol og esomeprazol. Dette var blant annet basert på in vivo-interaksjonsstudier mellom protonpumpehemmere og klopido­grel, som har vist et større hemmende potensiale for omeprazol og esomeprazol enn for lansoprazol [60]. En mulig forklaring på den større hemmende effekten som er sett fra omeprazol og esomeprazol in vivo sammenliknet med lansoprazol skyldes trolig at omeprazol og esomeprazol er mekanisme-baserte hemmere av CYP2C19, til forskjell fra lansoprazol som er en reversibel hemmer [52, 62].

#### Pantoprazol:

Det ble observert en signifikant økning i C/D-ratio for escitalopram i kombinasjon med pantoprazol, dog var denne økningen liten sammenliknet med omeprazol og esomeprazol, men tilsvarende den som ble sett for lansoprazol. Flere in vitro-studier har vist at pantoprazol har det laveste potensialet for å hemme CYP2C19 av disse fire protonpumpehemmerne [52, 54], og at pantoprazol også er vist å ha en lavere affinitet for CYP2C19 [44, 46]. Vi forventet derfor en mindre grad av hemming fra pantoprazol enn for de andre protonpumpehemmerne.

## **4.2 Sertralin**

Esomeprazol ble observert å øke C/D-ratio for sertralin signifikant. Sammenliknet med escitalopram, var den hemmende effekten på sertralin betraktelig mindre. Rudberg et al. har observert at genetisk variabilitet i CYP2C19 påvirker likevektskonsentrasjonen til sertralin i mindre grad enn for escitalopram [34]. Dette tyder på at sertralin i mindre grad enn escitalopram metaboliseres via CYP2C19 [34].

Det ble ikke observert noen signifikant endring i C/D-ratio for sertralin i kombinasjon med lansoprazol, omeprazol eller pantoprazol. Manglende signifikans kan skyldes at det var forholdsvis få prøver tilgjengelig sammenliknet med hva det var for citalopram og escitalopram. Resultatene til lansoprazol, omeprazol og pantoprazol har store konfidensintervaller, og det er dermed mulig at studien ikke har tilstrekkelig styrke til å oppdage eventuelle signifikante forskjeller i C/D-ratio. Mangelen på signifikans kan også skyldes at disse protonpumpehemmerne ikke i vesentlig grad påvirker metabolismen av sertralin. Dog ses dette som mindre sannsynlig, især for omeprazol, siden omeprazol er vist å

gi en reduksjon i demetyleringen av sertralin in vitro [32] og siden det er antydnet at omeprazol er en vel så sterk hemmer av CYP2C19 som esomeprazol [54].

### 4.3 Alder

Eldre er vist i tidligere studier å ha redusert eliminasjonshastighet av sertralin, citalopram og escitalopram sammenliknet med unge voksne [11, 19, 20, 39]. Dette er i overensstemmelse med hva vi har funnet. En rekke faktorer påvirker farmakokinetikken til legemidler hos eldre [10], men en av forklaringene på høyere C/D-ratioer ved økende alder i dette tilfellet kan være en redusert enzymaktivitet for CYP2C19 hos eldre [11-13]. På bakgrunn av kunnskapen om redusert eliminasjonshastighet hos eldre er det i dag i preparatomtalene til citalopram og escitalopram anbefalt å gi en lavere oppstarts- og vedlikeholdsdose til eldre enn det som gis til yngre voksne [24, 25].

### 4.4 Kjønn

Vi fant en noe lavere C/D-ratio hos menn enn hos kvinner. Forskjellen var størst for sertralin, etterfulgt av citalopram og escitalopram. Rudberg et al. har rapportert tilsvarende resultater for escitalopram [15], og det er spekulert i om dette kan skyldes samtidig bruk av hormonelle prevensjonsmidler hos kvinner, da disse er kjent å kunne hemme CYP2C19-aktiviteten [15, 17]. Selv om vi har ekskludert prøver der det var oppgitt hemmere av CYP2C19, kan ikke bruk av slike preparater helt utelukkes. Det er også foreslått at en generelt høyere kroppsvekt hos menn enn hos kvinner kan forklare forskjellen [70] da det er kjent at clearance av blant annet escitalopram øker ved økende kroppsvekt [11]. Eksempelvis publiserte Søgaard et al. i 2005 en studie der de gikk gjennom fire tidligere utførte studier på escitaloprams farmakokinetikk. Det ble der sett en høyere  $AUC_{0-24}$  hos kvinner enn hos menn. Når de korrigerte for kroppsvekt ble imidlertid denne forskjellen borte [16].

## 4.5 Styrker og svakheter

Studien er basert på naturalistiske, retrospektive data. En slik studie vil både ha styrker og svakheter. Blant svakhetene må det nevnes at vi ikke har kontroll på pasientens etterlevelse. Hvis etterlevelsen i pasientgruppen med protonpumpehemmere er bedre enn i kontrollgruppen kan det være en forklaring på våre funn. Siden dette vil gi høyere C/D-ratio for sertralín, citalopram og escitalopram i protonpumpehemmergruppene. Er etterlevelsen på den annen side dårligere i protonpumpehemmergruppene sammenliknet med kontrollgruppen, vil forskjellen mellom gruppene være underestimert. Det blir likevel ikke sett på som sannsynlig at pasienter med tilstander som gastritt, magesår, øsofagitt etc. skulle ha bedre eller dårligere etterlevelse enn pasienter uten. Forskjeller i etterlevelse kan også være en forklaring på forskjellene som er observert mellom kvinner og menn og mellom yngre og eldre. Likevel ser vi heller ikke her noen grunn til å tro at den ene gruppen av disse skulle ha bedre eller dårligere etterlevelse enn den andre.

I en slik studie vil vi heller ikke ha kontroll på eventuell komorbid sykdom som kan påvirke metabolismen av de selektive serotoninreopptakshemmerne. Vi har til en viss grad oversikt over komedikasjon, men det må antas at det kan være tatt legemidler uten at dette er registrert i TDM-databasen. Som potensiell feilkilde må også mulige tastefeil ved registrering av prøveresultatene i TDM-databasen eller skrivefeil fra rekvirentens side nevnes. Eksempelvis var det i referansegruppen til citalopram en prøve der doseringen av citalopram var angitt til 600 mg per dag. Det kan diskuteres om denne prøven burde vært ekskludert, da det er lite sannsynlig at denne dosen er riktig. På den annen side vil det alltid være vanskelig å vite hvor man i så fall skal sette grensen for hvor store avvik i dosering og lignende som skal til før det anses som mer sannsynlig at det er en skrivefeil enn en reell verdi. Det antas uansett at det store datamaterialet vil kompensere for slike enkeltobservasjoner, og analyser der vi gjorde beregninger med slike ”tvilsomme” enkeltprøver inkludert og ekskludert viste i prinsipp identiske resultater. En stor fordel med en studie som dette er at vi også får inkludert data fra pasienter som gjerne blir ekskludert fra kliniske studier, slik som eldre pasienter og pasienter med komorbiditet. Det inkluderte datamaterialet vil derfor være mer virkelighetsnært og det vil være lettere å generalisere til den gruppen av pasienter som bruker disse medikamentene.

Det må nevnes enkelte styrker ved analyse-metoden som er brukt i denne studien. Alle prøveresultatene ble standardisert til 12-timers konsentrasjoner, noe som eliminerer en eventuell feilkilde ved forskjeller i intervall fra inntak av legemiddel til blodprøven er tatt.

Alle tilgjengelige variabler som kunne tenkes å påvirke C/D-ratioen til de selektive serotoninreopptakshemmerne ble inkludert i regresjonsmodellen, og ved å bruke multivariat regresjonsanalyse fikk vi et isolert mål på hvordan hver enkelt variabel påvirker C/D-ratio. Ved å benytte lineær mixed model-analyse kunne også flere prøver fra en enkelt pasient inkluderes i studien.

Forskjeller i utvalgsstørrelsen for sertralin, citalopram og escitalopram (tab 3.1) kan være en forklaring på at det bare var for escitalopram det ble observert signifikante effekter for alle de fire protonpumpehemmerne. Ved mindre utvalgsstørrelser vil det være vanskeligere å påvise statistisk signifikante forskjeller, og det vil være større usikkerhet i estimatene som gjøres. For esomeprazol var det færrest prøver tilstede i kombinasjon med sertralin, og dette gjenspeiles i et bredere 95% konfidensintervall, som vist i figur 3.1.

## 5 Konklusjon

Resultatene fra denne studien bekrefter en interaksjon mellom de tre SSRI-preparatene sertralin, citalopram og escitalopram, og protonpumpehemmere. Som forventet hemmet protonpumpehemmerne metabolismen av sertralin, citalopram og escitalopram i varierende grad, med esomeprazol og omeprazol som de sterkeste hemmerne. De største økningene så vi i C/D-ratio til escitalopram. Funnene fra denne studien kan være med på å forklare unormalt høye C/D-ratioer hos pasienter som er komedisinert med en av de tre selektive serotoninreopptakshemmerne og protonpumpehemmer (da spesielt esomeprazol og omeprazol). Den kliniske konsekvensen er på den annen side er antageligvis begrenset for sertralin og citalopram da den prosentvise økningen ikke var stor, samtidig som SSRI-preparatene generelt tolereres godt og har et lavt toksisk potensiale. Når det gjelder escitalopram, der det ble sett nærmest en fordobling i C/D-ratio i kombinasjon med esomeprazol og omeprazol, kan det være en økt fare for uønskede effekter som forlenget QT-intervall og arytmier.



# Litteraturliste

1. Spigset O. og Slordal L., *Grunnleggende farmakokinetikk-eliminering*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**(9): s. 1181-2.
2. Rowland M., et al., *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. 2011, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. XXII, 839 s. : ill.
3. Wilkinson G.R., *Drug metabolism and variability among patients in drug response*. N Engl J Med, 2005. **352**(21): s. 2211-21.
4. Spigset O., *Cytokrom P-450-systemet*. Tidsskr Nor Lægeforen 2001. **121**(28): s. 3296-8.
5. Rudberg I., Solberg D.K., og Refsum H., *CYP-genotyping ved psykofarmakologisk behandling*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2005. **125**(21): s. 2953.
6. Ma J.D., Lee K.C., og Kuo G.M., *Clinical application of pharmacogenomics*. J Pharm Pract, 2012. **25**(4): s. 417-27.
7. Ingelman-Sundberg M., et al. *The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database*. [lest 2013 23.04]; Tilgjengelig fra: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>.
8. Fernando H., et al., *Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy*. Thromb Haemost, 2011. **105**(6): s. 933-44.
9. Spigset O. og Molden E., *Cytokrom P-450 3A4-kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2008. **128**(24): s. 2832-5.
10. Wyller T.B. og Laake K., *Dosering av legemidler til gamle*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2001. **121**(19): s. 2298-9.
11. Jin Y., et al., *Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure*. J Clin Pharmacol, 2010. **50**(1): s. 62-72.
12. Bebia Z., et al., *Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(6): s. 618-27.
13. Parkinson A., et al., *The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes*. Toxicol Appl Pharmacol, 2004. **199**(3): s. 193-209.
14. Mitsch A.L., *Antidepressant adverse drug reactions in older adults: Implications for RNs and APNs*. Geriatr Nurs, 2013. **34**(1): s. 53-61.
15. Rudberg I., et al., *Impact of the ultrarapid CYP2C19\*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients*. Clin Pharmacol Ther, 2008. **83**(2): s. 322-7.
16. Søgaaard B., et al., *The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects*. J Clin Pharmacol, 2005. **45**(12): s. 1400-6.
17. Hagg S., Spigset O., og Dahlqvist R., *Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **51**(2): s. 169-73.
18. *Norsk legemiddelhåndbok*. [lest 2013 02.05]; Tilgjengelig fra: [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no).
19. DeVane C.L., Liston H.L., og Markowitz J.S., *Clinical pharmacokinetics of sertraline*. Clin Pharmacokinet, 2002. **41**(15): s. 1247-66.
20. Garnock-Jones K.P. og McCormack P.L., *Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder in adults*. CNS Drugs, 2010. **24**(9): s. 769-96.

21. Rasmussen B.B. og Brosen K., *Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors?* Ther Drug Monit, 2000. **22**(2): s. 143-54.
22. Peretti S., Judge R., og Hindmarch I., *Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors.* Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000. **403**: s. 17-25.
23. Isbister G.K., et al., *Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose.* J Toxicol Clin Toxicol, 2004. **42**(3): s. 277-85.
24. *Preparatomtale (SPC) Cipramil 20 mg.* [lest 2013 02.05]; Tilgjengelig fra: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).
25. *Preparatomtale (SPC) Cipralext 10 mg.* [lest 2013 02.05]; Tilgjengelig fra: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).
26. *Preparatomtale (SPC) Zoloft 100 mg.* [lest 2013 02.05]; Tilgjengelig fra: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).
27. Hiemke C., et al., *AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011.* Pharmacopsychiatry, 2011. **44**(6): s. 195-235.
28. Kobayashi K., et al., *Sertraline N-demethylation is catalyzed by multiple isoforms of human cytochrome P-450 in vitro.* Drug Metab Dispos, 1999. **27**(7): s. 763-6.
29. Wang J.H., et al., *Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19.* Clin Pharmacol Ther, 2001. **70**(1): s. 42-7.
30. Obach R.S., Cox L.M., og Tremaine L.M., *Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study.* Drug Metab Dispos, 2005. **33**(2): s. 262-70.
31. Greenblatt D.J., et al., *Human cytochromes mediating sertraline biotransformation: seeking attribution.* J Clin Psychopharmacol, 1999. **19**(6): s. 489-93.
32. Xu Z.H., et al., *Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the N-demethylation of sertraline in human liver microsomes.* Br J Clin Pharmacol, 1999. **48**(3): s. 416-23.
33. Hamelin B.A., et al., *The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin.* Clin Pharmacol Ther, 1996. **60**(5): s. 512-21.
34. Rudberg I., et al., *Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients.* Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(12): s. 1181-8.
35. Sanchez C., et al., *Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer.* Psychopharmacology (Berl), 2004. **174**(2): s. 163-76.
36. Olesen O.V. og Linnet K., *Studies on the stereoselective metabolism of citalopram by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes.* Pharmacology, 1999. **59**(6): s. 298-309.
37. Rocha A., et al., *Omeprazole preferentially inhibits the metabolism of (+)-(S)-citalopram in healthy volunteers.* Br J Clin Pharmacol, 2010. **70**(1): s. 43-51.
38. Rao N., *The clinical pharmacokinetics of escitalopram.* Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(4): s. 281-90.
39. Bezchlibnyk-Butler K., Aleksic I., og Kennedy S.H., *Citalopram-a review of pharmacological and clinical effects.* J Psychiatry Neurosci, 2000. **25**(3): s. 241-54.
40. Herrlin K., et al., *Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes.* Br J Clin Pharmacol, 2003. **56**(4): s. 415-21.
41. Rudberg I., et al., *Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram).* Ther Drug Monit, 2006. **28**(1): s. 102-5.

42. Rudberg I., et al., *Identification of a novel CYP2C19-mediated metabolic pathway of S-citalopram in vitro*. Drug Metab Dispos, 2009. **37**(12): s. 2340-8.
43. Yu B.N., et al., *Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19*. Drug Metab Dispos, 2003. **31**(10): s. 1255-9.
44. Blume H., et al., *Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors*. Drug Safety, 2006. **29**(9): s. 769-84.
45. Shi S. og Klotz U., *Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(10): s. 935-51.
46. Stedman C.A. og Barclay M.L., *Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(8): s. 963-78.
47. Hagymasi K., et al., *Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors*. Pharmacogenomics, 2011. **12**(6): s. 873-88.
48. Gerson L.B. og Triadafilopoulos G., *Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001. **13**(5): s. 611-6.
49. Andersson T., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole*. Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(10): s. 1563-9.
50. Äbelö A., et al., *Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes*. Drug Metab Dispos, 2000. **28**(8): s. 966-72.
51. Spina E., Santoro V., og D'Arrigo C., *Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update*. Clin Ther, 2008. **30**(7): s. 1206-27.
52. Zvyaga T., et al., *Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19*. Drug Metab Dispos, 2012. **40**(9): s. 1698-711.
53. Ko J.W., et al., *Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms*. Drug Metab Dispos, 1997. **25**(7): s. 853-62.
54. Li X.Q., et al., *Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities*. Drug Metab Dispos, 2004. **32**(8): s. 821-7.
55. Drepper M.D., Spahr L., og Frossard J.L., *Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012?* World J Gastroenterol, 2012. **18**(18): s. 2161-71.
56. Gilard M., et al., *Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(3): s. 256-60.
57. Cuisset T., et al., *Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(13): s. 1149-53.
58. Sibbing D., et al., *Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel*. Thromb Haemost, 2009. **101**(4): s. 714-9.
59. Siller-Matula J.M., et al., *Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel*. Am Heart J, 2009. **157**(1): s. 148 e1-5.
60. Frelinger A.L., 3rd, et al., *A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dextansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(14): s. 1304-11.

61. Small D.S., et al., *Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel*. J Clin Pharmacol, 2008. **48**(4): s. 475-84.
62. Ogilvie B.W., et al., *The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel*. Drug Metab Dispos, 2011. **39**(11): s. 2020-33.
63. von Moltke L.L., et al., *Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram*. Drug Metab Dispos, 2001. **29**(8): s. 1102-9.
64. Malling D., Poulsen M.N., og Sogaard B., *The effect of cimetidine or omeprazole on the pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **60**(3): s. 287-90.
65. Molden E. og Skymoene L.R. *cyp450.no*. [lest 2012 20.08]; Tilgjengelig fra: <http://cyp450.no/indexB.htm>.
66. Flockhart D. *Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table*. 2007 [lest 2012 20.08]; Tilgjengelig fra: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>.
67. Eikemo T.A. og Clausen T.H., *Kvantitativ analyse med SPSS: en praktisk innføring i kvantitative analyseteknikker*. 2012, Trondheim: Tapir akademisk forl. 356 s. : ill.
68. Reis M., et al., *Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database*. Ther Drug Monit, 2009. **31**(1): s. 42-56.
69. *Analyserepertoar legemiddelanalyser, Diakonhjemmet sykehus*. [lest 2013 10.05]; Tilgjengelig fra: [http://psykofarmakologi.no/modules/module\\_123/proxy.asp?D=2&C=556&I=5255](http://psykofarmakologi.no/modules/module_123/proxy.asp?D=2&C=556&I=5255).
70. Rudberg I., *Impact of CYP2C19 genetics on pharmacokinetic variability of escitalopram and sertraline: a study based on therapeutic drug monitoring data*, in *Avdeling for farmasøytisk biovitenskap*. 2010, Universitetet i Oslo.